Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Vergleichende pharmakologische Untersuchungen zweier spasmolytischer Arzneien: Trasentin und Propivan

Zugleich ein Beitrag zu der Beziehung zwischen der pharmakologischen Wirkung und der chemischen Konstitution

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

WALTER KREBS

aus Winterthur und Rüeggisberg

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0085

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Vergleichende pharmakologische Untersuchungen zweier spasmolytischer Arzneien: Trasentin und Propivan

Zugleich ein Beitrag zu der Beziehung zwischen der pharmakologischen Wirkung und der chemischen Konstitution

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae der Universität Bern

Vorgelegt von

WALTER KREBS

aus Winterthur und Rüeggisberg

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 9. Juli 1941.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. *H. Bluntschli.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Einleitung

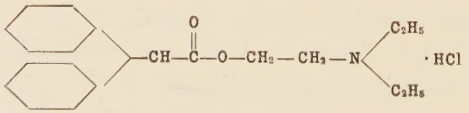
Spastische Erscheinungen können in der Muskulatur aller Hohlorgane auftreten in Form von Gallenkoliken, Uretherenkoliken und vor allem bei Krämpfen der Magen- und Darmmuskulatur. Besonders in der Speiseröhre, im Magen, im Dünndarm und am meisten im Dickdarm treten recht oft Spasmen von verschiedener Stärke auf, meistens von starken Schmerzen begleitet und auch unter verschiedenen Symptomen, sodass die Diagnose zuweilen Schwierigkeiten bereitet.

Die spastischen Hyperkinesen beruhen in erster Linie auf einer abnormen Steigerung der Tonusfunktion und in der nahen Beziehung zwischen Tonus und Peristaltik mit Koordinationsstörungen im Ablauf der rhythmischen und peristaltischen Bewegungen verbunden. Entsprechend der Genese dieser hyperkinetischen Zustände versucht man sie entweder durch Dämpfen der vegetativen Innervation oder durch Herabsetzen der Muskelreizbarkeit zu beheben, d. h. entweder werden Mittel angewendet, die vorwiegend neurogen angreifen, indem man die Agonisten lähmt, oder die Antagonisten erregt, oder es werden Mittel angewendet, die myogen wirken, indem sie die gesteigerte Tonusfunktion herabsetzen. Schon früher wandte man gegen Krämpfe das Opium und vor allem das Morphium an; doch verbietet sich ein langer und häufiger Gebrauch der Opiate wegen der Gefahr der gefürchteten Gewöhnung. Anderseits weiss man, dass gerade Krämpfe in der Magengegend, aber auch zuweilen in der Gegend der Gallenblase, wie überhaupt an den Orten, wo die glattmuskligen Sphinkteren vorhanden sind, durch Opiate, vor allem durch das Morphium verstärkt werden, sodass die Schmerzen eher zu- als abnehmen. Man hat frühzeitig schon Morphingaben durch Atropin vergesellschaftet, d. h. mit jenem Mittel, welches neurogen anzugreifen pflegt, und hat bald festgestellt, dass dem Atropin eine viel stärkere krampflösende Wirkung zugeschrieben werden kann. Da auch nach den Untersuchungen von Lenz und Ludwig den Alkaloiden der Phenanthrengruppe (Morphin, Codein) jegliche spasmolytische Wirkung überhaupt fehlt,

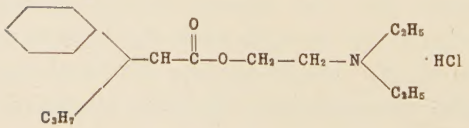
konzentrierte man sich in der Therapie nur auf das im Opium vorkommende Papaverin als myogenes Spasmolyticum.

Zuweilen sind aber die Krämpfe nicht allein auf das Muskelsystem begrenzt, sodass Krämpfe auftreten können von gemischter Genese, d. h. myogene und neurogene. Erfolgreich sind in allen Fällen die Kombinationen von Papaverin und Atropin, doch sind der Atropinverbindung enge Grenzen gewiesen, wegen seiner unangenehmen Nebenwirkungen. Atropin hat bekanntlich die Eigenschaft, die parasympathischen Funktionen fast aller Organe in etwa gleicher Konzentration zu lähmen und so sind mit der Spasmolyse auch Trockenheit im Munde infolge Hemmung der Speichelsekretion, Pupillenerweiterung mit Akkomodationsstörungen usw. verbunden. Einen neuen Weg auf dem Gebiete des Auffindens der Spasmolytica hatte F r o m h e r z gewiesen, indem er bei seinen Untersuchungen von Atropin und seinen Verwandten auch esterartige Verbindungen mit cyclischen Aminoalkoholen geprüft hat. Er dehnte seine Untersuchungen auf Ester der Tropasäure aus und verwendete Säuren mit acyclischen Aminen. Dabei fand er keine Parallelität zwischen den neurogen und myogen lähmenden Wirkungen eines Körpers. Aber von Wichtigkeit ist die Tatsache, dass es möglich geworden ist, Körper aufzufinden, in denen die beiden Eigenschaften, sowohl die myogene wie auch die neurogene, gleichzeitig vorhanden sind. Das Resultat seiner Untersuchungen war das Auffinden des Tropasäureesters, des 3-Diaethylamino-2,2diaethylpropanols, der sowohl eine papaverinähnliche, myogene, wie auch eine atropinähnliche, neurogene Wirkung auszuüben vermag.

Die Untersuchungen F r o m h e r z ' s wurden weiter fortgesetzt, einerseits von Rolf M e i e r, anderseits von H a l p e r n, die beide die basische Komponente, das Diaethylaminoaethanol, mit substituierten Essigsäuren kombinierten, entweder der Diphenylessigsäure (Trasentin) oder der Propylphenylessigsäure (Propivan).



Trasentin



Propivan

Gegenüber den früher verwendeten spasmolytischen Arzneien, dem Papaverin und Atropin, haben die beiden neuen Stoffe den Vorteil der sehr geringen Giftigkit. Sowohl das Trasentin wie auch das Propivan haben eine myogene und eine neurogene spasmolytische Wirkung, hingegen sind bei ihnen die andern unangenehmen Nebenwirkungen, wie sie beim Atropin vorhanden sind, wie die Wirkung auf die Pupille, und die hemmende Wirkung auf die Speichelsekretion, stark abgeschwächt. Es war von Interesse, die beiden Substanzen, die sich von einander dadurch unterscheiden, dass das Propivan an Stelle des im Trasentin vorhandenen zweiten Phenolringes eine Propylgruppe (C_3H_7) enthält, vergleichend zu untersuchen.

Unsere Untersuchungen wurden durchgeführt am Darm, und zwar

a) am normal tätigen isolierten Darm,

b) am Darm in Krampfzustande (durch Bariumchlorid und durch Acetylcholin) und

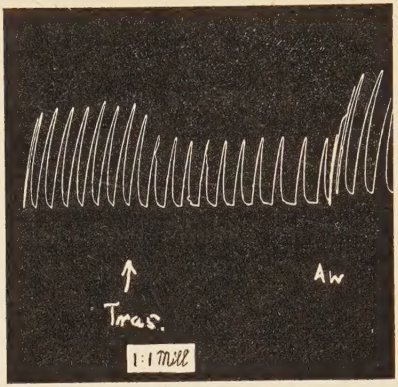
c) am Blutdruck.

Versuche
am isolierten Darm mit Trasentin und Propivan

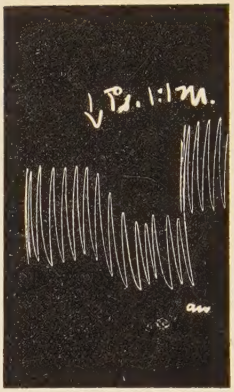
Diese Versuche wurden am isolierten Kaninchendarm nach Magnus durchgeführt. Die minimalste Konzentration von Trasentin, die noch eine Wirkung am spontan tätigen Kaninchendarm auszuüben vermag, ist in Uebereinstimmung mit Rolf Meier 1 : 10 Millionen.

Das Trasentin bewirkte in allen Fällen eine Abnahme der Hubhöhe; eine Tonusabnahme ist nicht beobachtet worden. Von 1 : 10'000 an tritt ein Stillstand in der Peristaltik ein, nach dem Auswaschen konnte sich aber der Darm erholen.

Propivan wirkt schon deutlich bei 1 :10 Millionen. Zuweilen ist die Wirkung ähnlich mit der des Trasentins, indem nur eine Abnahme der Hubhöhe zu sehen ist, zuweilen ist aber auch eine Hypotonie da. Bei 1 : 20'000 ist eine Abnahme der peristaltischen Bewegungen zu sehen; die Schädigung ist aber auswaschbar. Im allgemeinen waren die Wirkungen der beiden Spasmolytica die folgenden:



Trasentin 1 : 1 Million



Propivan 1 : 1 Million

Trasentin

1 : 10 Mill.
bewirkt eine leichte Depression der Kurve mit Abnahme der Hubhöhe. Es ist dies in Übereinstimmung mit R. Meier die minimalste Konzentration, die noch eine Wirkung am spontantätigen Kaninchendarm auszuüben vermag.

Propivan

1 : 10 Mill.
es ist eine deutliche Senkung der Hubhöhe festzustellen.

1 : 1 Mill. siehe Abb. 1 : 1 Mill.
idem in verstärktem Maße. es zeigt sich eine mäßige Tonusabnahme. Sonst idem.

1 : 400 000
hat eine zunehmende Abnahme der Hubhöhe im Gefolge; der Darm erholt sich nach dem Auswaschen sofort wieder.

1 : 100 000
die Hubhöhe verkleinert sich in rascher Folge; die einzelnen Kontraktionen werden schließlich unkoordiniert. Erholung tritt aber nach dem Auswaschen noch ein.

1 : 25 000
die Hubhöhe senkt sich rapid; die Abstände der einzelnen Kontraktionen werden größer. Nach dem Auswaschen tritt jedoch rasche Erholung ein.

1 : 20 000
nach 3—4 schwachen Kontraktionen zeigt sich die Peristaltik nur noch angedeutet als wellenförmige Linie, die etwas unterhalb der Null-Linie verläuft.

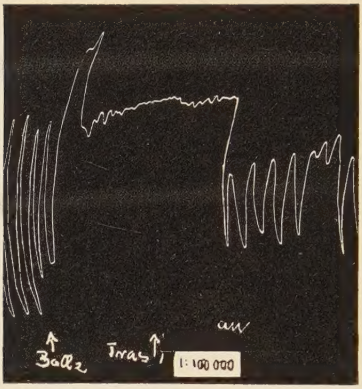
1 : 10 000	1 : 10 000
sofortige Aufhebung und Stillstand der Peristaltik. Erholung erst einige Zeit nach dem Auswaschen.	es ist eine sofortige Aufhebung der Peristaltik zu sehen. Die Schädigung ist jedoch auswaschbar.
Eine Tonusabnahme ist nirgends zu beobachten; in allen Fällen bewirkt Trasentin eine Abnahme der Hubhöhe.	Zuweilen ist die Wirkung ähnlich der des Trasentins, indem nur eine Abnahme der Hubhöhe sich einstellt, zuweilen ist aber auch eine Hypotonie da.

Zusammenfassung der Resultate

Die minimal wirksame Dosis des Propivans am spontan tätigen Kaninchendarm ist die gleiche wie die des Trasentins. Das Mittel scheint aber in höheren Konzentrationen etwas stärker zu wirken, indem schon bei 1 : 20'000 ein Stillstand der spontanen peristaltischen Bewegungen zu sehen ist. Im grossen und ganzen sind aber die Wirkungen der beiden Präparate identisch.

Spasmolyse-Versuche mit Bariumchlorid

Entgegen den Angaben von Lenz und Ludwig, die eine neurotrope Komponente des Bariumchlorids ablehnen, konnten Gordonoff und Carell feststellen, dass eine Bariumkontraktur auch durch das Atropin gelöst werden kann, dass somit auch dem Bariumchlorid eine neurotrope Komponente zugeschrieben werden darf. Allerdings wirkt das Atropin bei der Bariumkontraktur nicht konstant, und sicher nur nach grösseren Dosen. Zur Erzielung des Krampfes wandten wir stets die Konzentration von 1 : 1000 Bariumchlorid an. Die volle Lösung des Krampfes erzielten wir mit 1 : 100'000 Trasentin, zum Teil war aber auch schon eine Wirkung bei 1 : 1 Millionen zu sehen.



$BaCl_2$ Trasentin 1 : 100 000

Trasentin **Propivan**

$BaCl_2$ 1 : 1000 bewirkt einen außerordentlich starken myogenen Krampf.

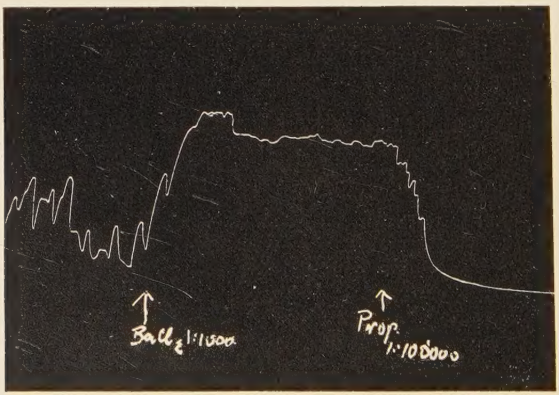
1 : 100 000 siehe Abb. 1 : 100 000

Der Krampf wird gelöst beinahe bis auf die Null-Linie.

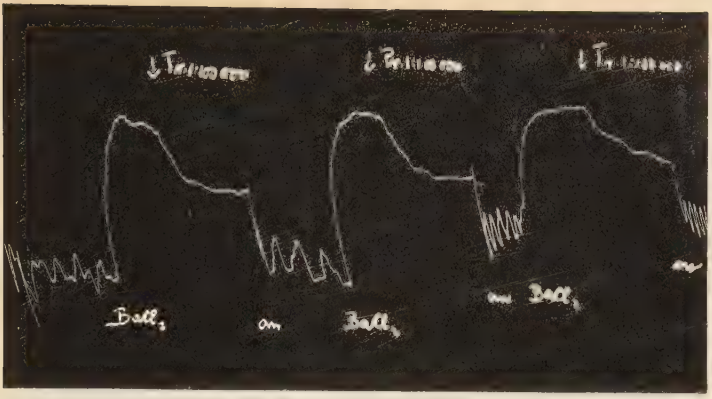
Der Krampf löst sich etwas zögernd, aber bis auf die Null-Linie.

1 : 50 000

Der Krampf löst sich rasch bis auf die Null-Linie.



$BaCl_2$ Propivan 1 : 100 000



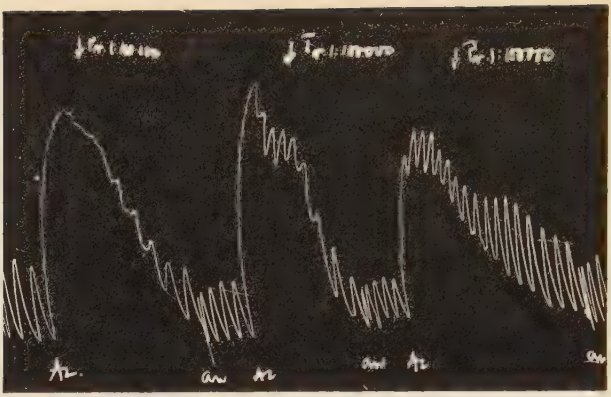
$BaCl_2$ Trasentin 1 : 100 000 $BaCl_2$ Propivan 1 : 100 000 $BaCl_2$ Trasentin 1 : 100 000

Zusammenfassung der Resultate

Propivan und Trasentin wirken in den gleichen Konzentrationen. Die Stärke der krampflösenden Wirkung ist im großen und ganzen identisch. Das ging aus Kurven hervor, die mit den gleichen Konzentrationen von Trasentin und Propivan durchgeführt wurden und deren Resultat genau gleich ausfiel.

Spasmolyse-Versuche mit Acetylcholin

Acetylcholin Roche wurde stets in der Konzentration von 1 : 1 Millionen verwendet. Deutliche krampflösende Wirkungen sind schon mit 1 : 200 Millionen Trasentin erzielt worden. Mit 1 : 100 Millionen setzte bald nach Zugabe von Trasentin schon die Peristaltik ein. Identisch wirkte auch das Propivan. In Uebereinstimmung mit R. Meier ist die Lösung des Krampfes bis auf die Null-Linie mit 1 : 100'000 zu sehen. Die Identität der Wirkungen sieht man am besten an den unten angeführten Parallelversuchen, bei welchen am gleichen Darm der Krampf abwechslungsweise mit Trasentin und Propivan gelöst wurde.



Acetylcholin

Propivan	Trasentin	Propivan
1 : 100 000	1 : 100 000	1 : 100 000

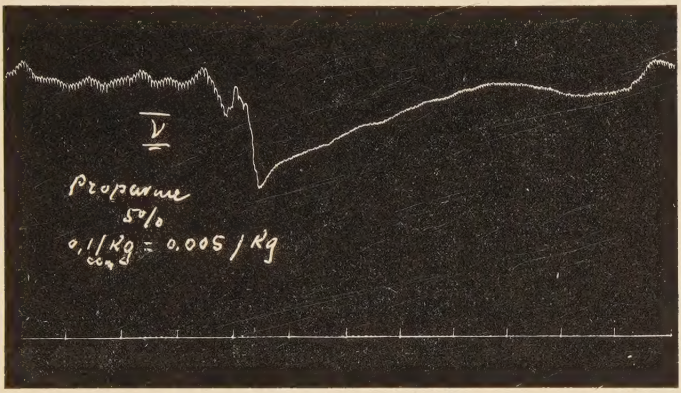
Die Identität der Wirkungen sieht man am besten an Parallelversuchen, bei welchen am gleichen Darm der Krampf abwechslungsweise mit Trasentin und Propivan von je derselben Konzentration gelöst wurde, in Form staffelförmiger Senkung der Kurve.

Zusammenfassung der Resultate

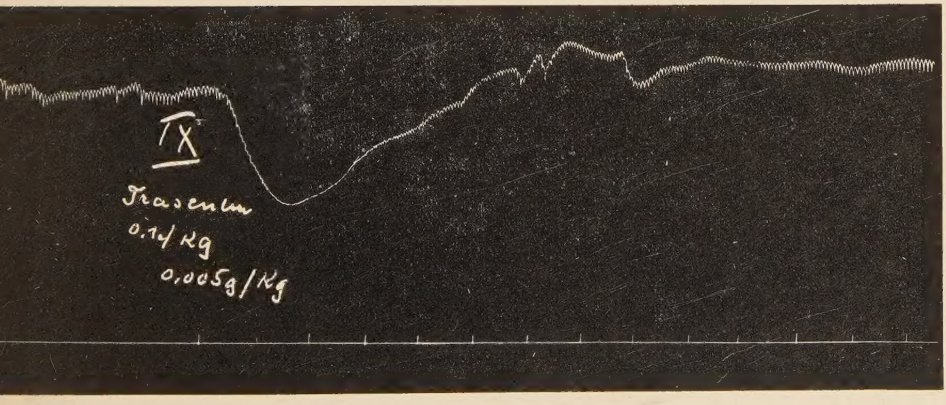
In Versuchen am isolierten Darm, und zwar sowohl am normal tätigen, wie auch am Darm im Krampfzustand (im myogenen und im neurogenen) konnten wir eine übereinstimmende Wirkung der beiden Spasmolytica feststellen. Beide wirken sie ungefähr gleich stark in den gleichen Konzentrationen.

Versuche am Blutdruck

Die Blutdruckversuche wurden am Kaninchen durchgeführt ohne Narkose. Methode: Quecksilbermanometer in der Carotis. Trasentin wie auch Propivan wurden intravenös verabreicht. Das Trasentin in den gleichen Konzentrationen scheint eine stärkere blutdrucksenkende Wirkung zu haben als das Propivan; bei beiden Spasmolytika hebt sich die Kurve aber bald wieder und ungefähr in derselben Zeit auf das ursprüngliche Niveau.



Propivan 0,005/kg.



Trasentin 0,005/kg.

Zusammenfassung der Resultate

1. Am normaltätigen Kaninchendarm ist die Wirkung des Propivans und des Trasentins quantitativ und qualitativ identisch.
2. In den Spasmolyse-Versuchen mit Propivan und Trasentin konnte sowohl der Bariumchlorid- wie auch der Acetylcholinkrampf durch die gleiche Konzentration der beiden Präparate gelöst werden.
3. Beide Spasmolytica wirken sowohl neurogen wie auch myogen.
4. Nur im Blutdruckversuch, und zwar am normalen Kaninchenblutdruck erwies sich das Trasentin stärker blutdrucksenkend als das Propivan.

Literaturverzeichnis

Fromherz: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1933, Bd. 173, S. 86.

Gordonoff und Carrel: Therapie der Gegenwart 1931.

Halpern: Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1938, Bd. 59, S. 149 und Paris Médical 1938, S. 485.

Lenz und Ludwig: Zschr. exp. Med. 1923, Bd. 33.

Meier R.: Klin. Wschr. 1936, 1403. Helvetica medica acta 1941, Bd. 7, S. 106.